

Wie Bauchspeicheldrüsenkrebs die Tumorumgebung vorbereitet: Möglicher Biomarker für früheste Entstehungsphase gefunden

Schon bevor ein Tumor im Pankreas erkennbar wird, baut ein aktiviertes Krebs-Gen dessen künftige Umgebung aktiv um und schafft ein entzündliches und immunabwehrendes Mikromilieu, in dem das Karzinom wachsen kann. Das hat ein internationales Forschungsteam unter Leitung der Universität Ulm in einer wegweisenden Studie gezeigt. Die Arbeit der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler eröffnet neue Möglichkeiten, personalisierte Interventionsstrategien zu entwickeln - und zwar bevor sich ein schwer therapierbarer Tumor überhaupt erst ausbildet.

Er ist eine der aggressivsten Krebserkrankungen: Bauchspeicheldrüsenkrebs wird meist erst spät diagnostiziert, weil er zunächst keine Beschwerden verursacht und deshalb nicht bemerkt wird. Dazu kommt, dass er stark metastasiert. Wird das Pankreaskarzinom schließlich erkannt, ist eine Heilung häufig nicht mehr möglich. Ein Forschungsteam des Instituts für Molekulare Onkologie und Stammzellbiologie (IMOS) an der Universität Ulm hat gemeinsam mit nationalen und internationalen Partnern eine bahnbrechende Entdeckung gemacht, die den Weg zu einer deutlich früheren Diagnose ebnen könnte: Das Onkogen KRAS - der Haupttreiber von Bauchspeicheldrüsenkrebs - schafft ein eigenes Milieu, das dem Karzinom beste Wachstumsbedingungen bietet und in das T-Zellen der Immunabwehr nicht eindringen können. Die Ergebnisse der Studie sind jetzt in der hochrenommierten Fachzeitschrift *Molecular Cancer* veröffentlicht worden. Finanziert wurde die Forschung maßgeblich durch die Baden-Württemberg Stiftung im Rahmen des Projekts „CrossIngPanC - Cellular crosstalk during Niche programming to diagnose and treat Pancreatic Cancer“ sowie durch das Reinhart-Koselleck-Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

„Unsere Daten zeigen, dass Bauchspeicheldrüsenkrebs nicht erst mit dem Tumor entsteht - die Weichen werden wahrscheinlich bereits wenige Tage nach der KRAS-Aktivierung gestellt, indem die Umgebung entsprechend verändert wird“, sagt Erstautorin Chantal Allgöwer, die die Arbeit im Rahmen ihrer Promotion am IMOS durchführte. KRAS ist ein Protein, das bei gesunden Menschen über Signalwege unter anderem das Zellwachstum reguliert. Liegt eine Mutation vor, kommt es zur unkontrollierten Zellteilung und damit zu Tumoren. Neben zellulären Veränderungen führen Botenstoffe und die Kommunikation von Tumor- zu ihren Nachbarzellen auch zu deren Veränderung und Adaption. In diesem Prozess spielt das Signalmolekül TNF α eine wichtige Rolle, wie die Forschenden nun herausfinden konnten: Im Normalfall reguliert TNF α Entzündungen und Zellwachstum. Produziert der Körper jedoch zu viel davon, kann es zu einem tumorfördernden Umfeld beitragen. „Besonders bemerkenswert ist, dass ein einzelner Botenstoff wie TNF α so viel dazu beiträgt, eine Nische einzurichten, in der sich der Tumor entwickeln kann“, erläutert Professor Alexander Kleger, einer der Leiter der Studie und Direktor des IMOS. „Genau in dieser frühen Phase könnten völlig neue Möglichkeiten der Prävention und gezielten Intervention liegen.“

Gewebebildende Zellen werden zu tumorförderndem Verhalten umprogrammiert

Für ihre Arbeit nutzten die Forschenden sogenannte Organoide - aus menschlichen Stammzellen im Labor gezüchtete, gangähnliche Modelle der Bauchspeicheldrüse (PDL0s). Diese „Mini-Tumoren“

bilden frühe Stadien der Tumorentstehung realitätsnah nach und ermöglichen es, Krankheitsprozesse unter kontrollierten Bedingungen zu untersuchen. Dabei zeigten sie, dass KRAS wie ein Türsteher das Eindringen der T-Zellen verhindert und gleichzeitig fibroblastische – also gewebebildende – Zelltypen zu einem tumorfördernden Verhalten umprogrammiert. „Wir konnten diese frühe Kommunikation zwischen Tumorstromazellen und ihrer Umgebung mit hoher Präzision nachzeichnen“, sagt Juniorprofessor Markus Breunig, Co-Leiter der Studie. „Die Kombination aus innovativen humanen Stammzell- und Co-Kulturmodellen mit modernsten Analytikverfahren liefert ein neuartiges Bild der Tumorentstehung – und identifiziert gleichzeitig therapeutisch angreifbare Punkte, bevor überhaupt ein invasiver Tumor vorliegt.“

Zusätzlich analysierte das Forschungsteam in Zusammenarbeit mit der Vita-Salute San Raffaele Universität in Mailand (Italien) die bei Operationen gewonnene Zystenflüssigkeit von insgesamt 80 Patient*innen mit einer Vorstufe von Bauchspeicheldrüsenkrebs. Dabei zeigte sich, dass das Signalmolekül TNF α mit dem Fortschreiten der Erkrankung kontinuierlich anstieg: von den ersten abnormalen, aber noch nicht bösartigen Zellen bis hin zum invasiven Karzinom. „Dass der Entzündungsbotenstoff TNF α nicht nur in unseren Modellen, sondern auch in Proben von Patientinnen und Patienten schrittweise ansteigt, lieferte uns die entscheidende Bestätigung für die klinische Relevanz unserer Arbeit“, sagt Professor Alexander Kleger. „TNF α könnte sich als klinisch relevanter Biomarker für den Krankheitsfortschritt und auch für ein frühes Eingreifen eignen.“

Mit diesen Ergebnissen liefert die Studie einen wichtigen Baustein zum Verständnis der Tumorentstehung im Pankreas und eröffnet neue Wege, personalisierte Interventionsstrategien zu entwickeln – bevor sich ein invasiver und schwer therapierbarer Tumor ausbildet.

Originalpublikation:

Allgöwer, C., Mulaw, M.A., Nagai, J. et al. An oncogenic KRAS-driven secretome involving TNF α promotes niche preparation prior to pancreatic cancer onset. *Mol Cancer* 25, 29 (2026).
doi.org/10.1186/s12943-025-02541-1